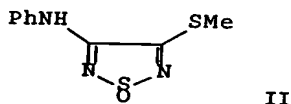
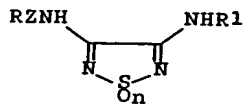


AN 102:24633 HCA
 TI 1,2,5-Thiadiazole-1-oxide and 1,1-dioxides and their use as
 pharmaceuticals
 IN Stegelmeier, Hartmut; Niemers, Ekkehard; Rosentreter, Ulrich; Knorr,
 Andreas; Garthoff, Bernward
 PA Bayer A.-G. , Fed. Rep. Ger.
 SO Ger. Offen., 23 pp.
 CODEN: GWXXBX
 DT Patent
 LA German
 FAN.CNT 1

Reference BV for
 Serial No. 10/680,393

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	DE 3309655	A1	19840920		
PRAI	DE 1983-3309655		19830317	DE 1983-3309655	19830317 <--
OS	CASREACT 102:24633				
GI					



AB Antihypertensive and vasodilating (no data) 1,2,5-thiadiazole-3,4-diamine oxides I [R = alkyl, (un)substituted aryl, heteroaryl; R2 = (un)substituted alkenyl, R; Z = alkylidene, bond; n = 1, 2] were prepared Thus, 3,4-bis(methylthio)-1,2,5-thiadiazole 1-oxide was refluxed in EtOH with PhNH2 to give 73% monoaminolysis product II. This was treated with Me3CHMeNH2 to give 68% I (R = Ph, R1 = Me3CCHMe, Z = bond, n = 1).

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3309655 A1

⑳ Aktenzeichen: P 33 09 655.4
㉔ Anmeldetag: 17. 3. 83
㉕ Offenlegungstag: 20. 9. 84

⑤1 Int. Cl. 3:
C07 D 285/10
C 07 D 417/12
C 07 D 417/14
A 61 K 31/425

DE 3309655 A1

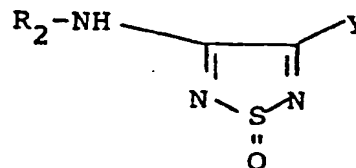
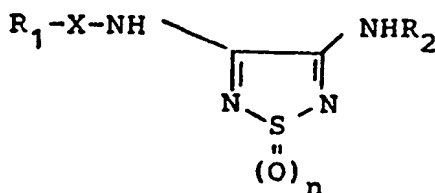
㉑ Anmelder:
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

㉒ Erfinder:
Stegelmeier, Hartmut, Dipl.-Chem. Dr., 4010 Hilden,
DE; Niemers, Ekkehard, Dipl.-Chem. Dr.;
Rosentreter, Ulrich, Dipl.-Chem. Dr.; Knörr, Andreas,
Dipl.-Biol. Dr., 5600 Wuppertal, DE; Garthoff,
Bernward, Dr., 4010 Hilden, DE

Behördeneigenthum

⑤4 1,2,5-Thiadiazol-1-oxide und 1,1-Dioxe, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

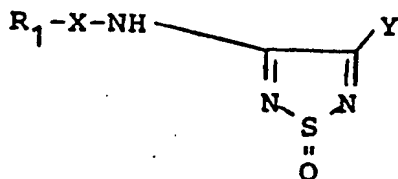
Verbindungen der Formel



mit einem Amin der Formel R_1-X-NH_2 und gegebenenfalls anschließender Oxidation.

ihre Verwendung zur Bekämpfung von Erkrankungen sowie
ihre Herstellung durch

a) Umsetzung eines Thiadiazols der Formel



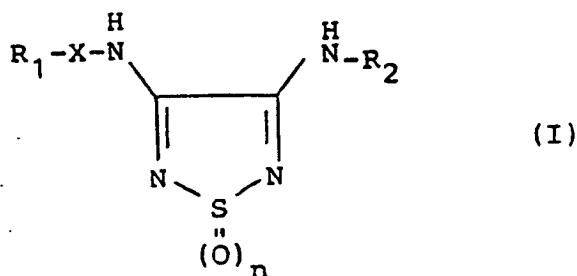
mit einem Amin der Formel R_2NH_2 , oder
b) Umsetzung eines Thiadiazols der Formel

BEST AVAILABLE COPY

DE 3309655 A1

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



in der

5 R_1 einen C_1 - C_{10} -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest darstellt,

10 R_2 einen C_1 - C_{10} -Alkyl- oder C_2 - C_{10} -Alkenylrest darstellen, die gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkoxy oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl substituiert sind, oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heterarylrest bedeutet,

n für 1 oder 2 steht,

15 x eine Einfachbindung oder eine Methylengruppe darstellt, die gegebenenfalls C_1 - C_8 -Alkyl substituiert ist,

sowie ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in der

5 R_1 einen C_1-C_6 -Alkylrest, einen C_6-C_{10} -Arylrest, der gegebenenfalls 1-3fach substituiert ist durch Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylmercapto, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, C_1-C_4 -Di-alkylamino, Heteroarylreste aus der Gruppe 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyri-
10 dyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, die gegebenenfalls 1-2-fach substituiert sind durch C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Hydroxy oder Halogen,

15 R_2 einen C_1-C_6 -Alkylrest, einen C_3-C_8 -Alkenylrest, einen C_6-C_{16} -Arylrest, der gegebenenfalls 1-3fach substituiert ist durch Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylmercapto, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, C_1-C_4 -Dialkylamino, Heteroarylreste aus der Gruppe 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 3-Pyridyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, die gegebenenfalls 1-2fach substituiert sind durch C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Hydroxy oder Halogen.

25 3. Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüche 1 und 2, in der

5 R^1 für C_1-C_6 -Alkyl oder für Phenyl steht, welches gegebenenfalls 1-3 mal substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy und C_1-C_4 -Alkylmercapto oder für Pyridyl oder Pyrimidyl steht,

10 R^2 für Phenyl steht, welches gegebenenfalls 1- oder 2-fach substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy oder für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches C_3-C_8 -Alkenyl steht, welches
15 gegebenenfalls substituiert ist durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch C_3-C_7 -Cycloalkyl,

n für 1 oder 2 und

20 X für eine Methylengruppe oder eine einfache Bindung steht,

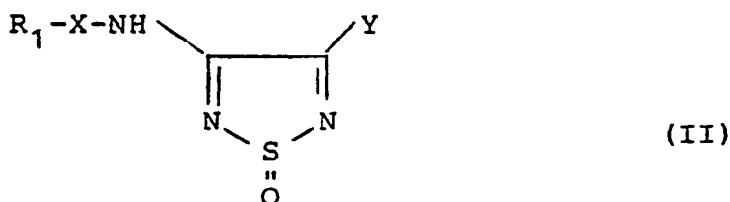
sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

4. Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüche 1-3 zur Bekämpfung von Kreislauferkrankungen.

5. Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüche 1-4 zur Bekämpfung von Herzkrankheiten, zur Therapie des Hochdruckes sowie zur Behandlung von Durchblutungsstörungen.

5 6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Ansprüchen 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Thiadiazol-1-oxide der Formel II



in welcher

10 Y eine abspaltende Gruppe wie beispielsweise C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfinyl oder C₁-C₄-Alkoxy darstellt und

R₁ und X die bereits in Formel I angegebene Bedeutung haben

15 mit Aminen der Formel III



in welcher

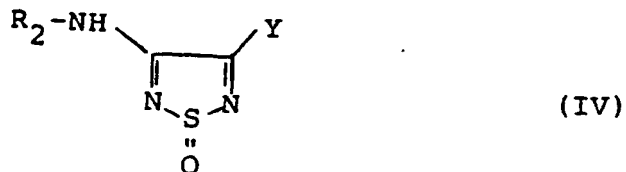
BEST AVAILABLE COPY

- 21 -

- 5 -

R_2 die in Formel I angegebene Bedeutung aufweist, oder

b) Thiadiazol-1-oxide der Formel IV



5 in welcher

R_2 und Y die oben angegebene Bedeutung haben

mit Aminen der Formel V



10

in welcher R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben,

15

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen von 0 bis 180°C umgesetzt und gegebenenfalls die nach Verfahren a oder b erhaltenen 1-Oxide mit einem Oxidationsmittel zu den 1,1-Dioxiden oxidiert.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man bezogen auf 1 Mol Thiadiazol-1-oxid der For-

- 22 -
- 6 -

meln II oder IV 1-5 Mol Amin der Formeln III oder V einsetzt und gegebenenfalls man auf 1 Mol des erhaltenen 1-Oxides 1-3 Mol eines Oxidationsmittels einsetzt.

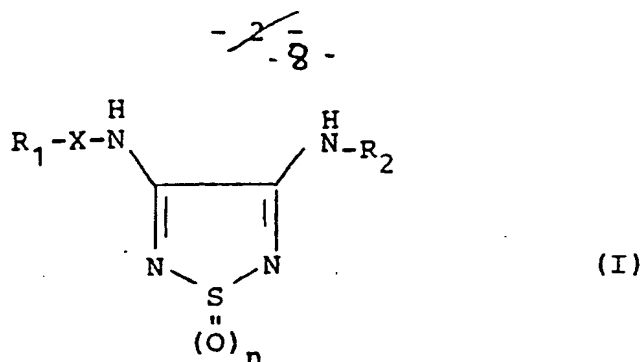
- 5 8. Verfahren gemäß Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei Temperaturen von 20-140°C durchführt.
9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 3.
- 10 10. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1-3 gegebenenfalls unter Verwendung von üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform
15 überführt.

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT 5090 Leverkusen, Bayerwerk
Zentralbereich
Patente, Marken und Lizenzen E/ABc 16. März 1983

1,2,5-Thiadiazol-1-oxide und 1,1-Dioxe, Verfahren zu
ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 1,2,5-Thia-
diazol-1-oxid- und 1,1-Dioxid-Derivate, mehrere Ver-
fahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung
als kreislaufbeeinflussende Arzneimittel.

- 5 Es ist bereits bekannt geworden, daß man 1,2,5-Thia-
diazol-1-oxid-3,4-diamino-Derivate erhält, wenn man die
Alkoxi- oder Alkylthio-Analogen mit Aminen zur Reak-
tion bringt (S. Karady, J.S. Amato, D. Dortmund, L.M.
Weinstock, Heterocycles 16, 1651 (1981)).
- 10 Weiterhin ist bekannt, daß bestimmte 1,2,5-Thiadiazol-
1-oxide und 1,1-Dioxe interessante pharmakologische
Eigenschaften aufweisen (A.A. Algieri, G.M. Luke,
R.T. Standridge, M. Brown, R.A. Partyka, R.R. Crenstraw,
J. Med. Chem. 1982, 25, 210)).
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind durch folgende
Formel I näher gekennzeichnet:



in welcher

- R_1 einen C_1 - C_{10} -Alkylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Aryl-, oder einen Heteroarylrest darstellt,
- 5 R_2 für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches C_1 - C_{10} -Alkyl oder C_2 - C_{10} -Alkenyl, die gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkoxy oder C_3 - C_7 -Cycloalkyl substituiert sind, steht oder für einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Heteroarylrest steht,
- 10 n für 1 oder 2 steht,
- X für eine Einfachbindung oder eine Methylengruppe steht, die gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkyl substituiert ist,

sowie ihre physiologisch verträglichen Salze anorganischer und organischer Säuren und ihre isomeren Formen, insbesondere die cis- und trans-Isomeren.

15

Diese Salze sind beispielsweise Hydrochloride, Hydrogensulfate, Sulfate, Hydrogenphosphate, Acetate, Maleate, Benzoate, Citronate, Tartrate oder Lactate.

- 3 -

- 9 -

In R_1 besitzt der Alkylrest bevorzugt 1-6 C-Atome, in R_2 weisen die Alkylreste bevorzugt 1-8 C-Atome, die Alkenylreste bevorzugt 3-8 C-Atome auf.

Beispielsweise seien genannt, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, n-Pentyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, n-Hexyl, 1,1,3-Trimethylbutyl, 1,1-Diethylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl.

10 Als gegebenenfalls substituiertes Aryl in der Definition von R^1 und R^2 steht Aryl mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen im Arylteil, insbesondere Phenyl oder Naphthyl. Die Arylreste können 1- bis 3-mal durch folgende Substituenten substituiert sein: Halogen, (Fluor, Chlor, Brom) Alkyl, Alkoxy, Alkylmercapto mit jeweils 15 1-4 C-Atomen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Dialkylamino.

Als gegebenenfalls substituiertes Hetaryl in der Definition von R^1 und R^2 stehen vorzugsweise 2-Thienyl, 20 3-Thienyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl. Diese Reste können durch C_1 - C_4 -Alkyl, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Hydroxy oder Halogen (Fluor, Chlor, Brom) ein- oder zweifach substituiert sein.

25 In der Formel I steht X unter anderem für eine Methylenbrücke, die ein- oder zweifach durch Alkylreste substituiert sein kann. Diese Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein und vorzugsweise jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

Le A 22 166

BEST AVAILABLE COPY

- 4 -
- 10 -

Von besonderem Interesse sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I), in welcher

5 R^1 für C_1-C_6 -Alkyl oder für Phenyl steht, welches gegebenenfalls 1-3 mal substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy und C_1-C_4 -Alkylmercapto oder für Pyridyl oder Pyrimidyl steht,

10 R^2 für Phenyl steht, welches gegebenenfalls 1- oder 2-fach substituiert ist durch gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy oder für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches C_3-C_8 -Alkenyl
15 steht, welches gegebenenfalls substituiert ist durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch C_3-C_7 -Cycloalkyl

n für 1 oder 2 und

20 X für eine Methylengruppe oder eine einfache Bindung steht,

sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

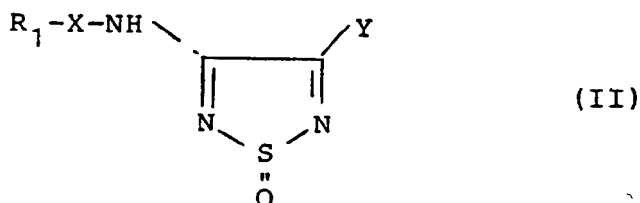
- 8 -
- 11 -

Beispielsweise seien genannt:

- 3-Anilino-4-(1,2,2-trimethylpropyl-amino)-1,2,5-thiadia-
zol-1-oxid,
3-(2-Ethoxyanilino)-4-(1,2,2-trimethyl-propylamino)-
5 1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
3-(3-Pyridylamino)-4(1,2,2-trimethyl-propylamino)-1,2,5-
thiadiazol-1-oxid.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können
hergestellt werden, in dem man

- 10 a) Thiadiazol-1-oxide der Formel II



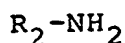
in welcher

- 15 Y eine abspaltende Gruppe wie beispielsweise
C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylsulfinyl oder
C₁-C₄-Alkoxy darstellt und

R₁ und X die bereits in Formel I angegebene Be-
deutung haben

mit Aminen der Formel III

- 6 -
- 12 -

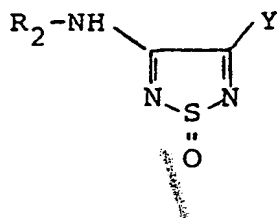


(III)

in welcher

R_2 die in Formel I angegebene Bedeutung aufweist,
oder

- 5 b) Thiadiazol-1-oxide der Formel IV

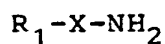


(IV)

in welcher

R_2 und Y die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Aminen der Formel V

10



(V)

in welcher

R_1 und X die oben angegebene Bedeutung haben,

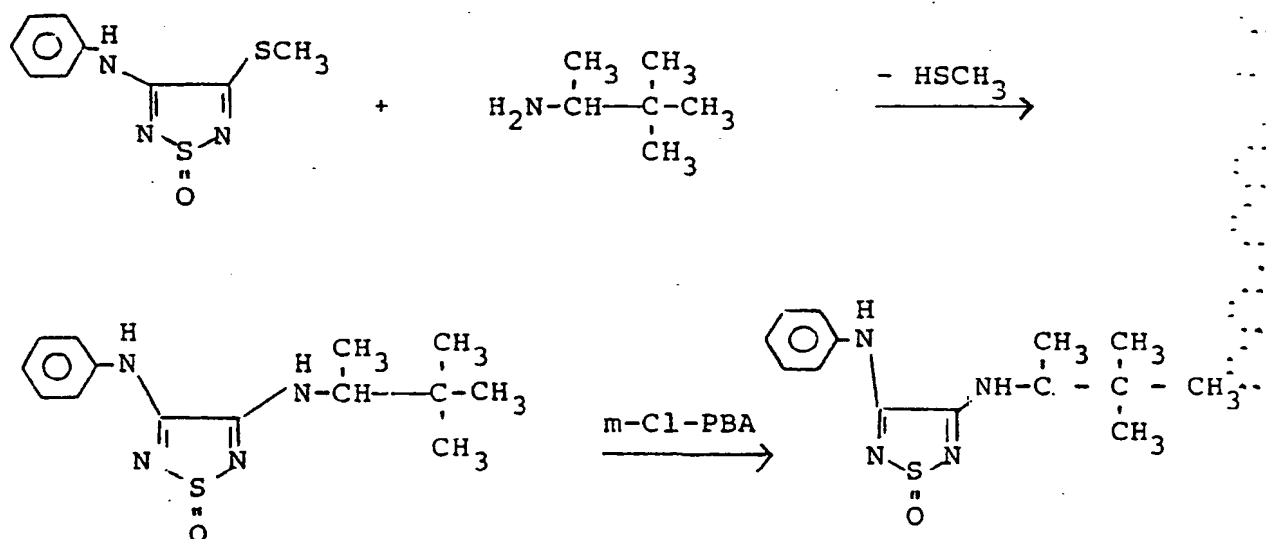
gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen von 0 bis 180°C umgesetzt und gegebenenfalls die nach Verfahren a oder b erhaltenen 1-Oxide mit einem Oxidationsmittel wie beispielsweise n-Chlorperoxibenzoesäure zu den 1,1-Dioxiden oxidiert.

- 7 -

- 13 -

Pro Mol 1-Oxid werden bei letzter Reaktion 1-3 Mol, bevorzugt 1,5 bis 2,5 Mol des Oxidationsmittels zugegeben. Gegebenenfalls kann man ein inertes Lösungsmittel einsetzen.

- 5 Verwendet man 3-Anilino-4-methylthio-1,2,5-thiadiazol-1-oxid und 1,2,2-Trimethylpropylamin als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



- 10 Die als Ausgangsmaterial verwendeten 1,2,3-Thiadiazol-1-oxide der Formeln (II) und (IV) sind entweder literaturbekannt oder nach bekannten Verfahren herstellbar (vgl. Heterocycles 10, 1561 (1981), J. Med. Chem. 1982, 25, 210).

- 8 -

- /4 -

Die Amine der allgemeinen Formeln (III) und (V) sind ebenfalls bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (vgl. Houben-Weyl XI/1 (1957)).

5 Als Lösungsmittel kommen alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Toluol, Xylol, Chlorkohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Chlorbenzol, Ether, wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Alkohole, Pyridin, DMSO und DMF. Gelegentlich ist es jedoch
10 von Vorteil kein Lösungsmittel zu verwenden. Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 0°C und etwa 180°C vorzugsweise zwischen 20°C und 140°C. Die Umsetzung kann bei Normaldruck aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden.
15

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man vorzugsweise auf 1 Mol Thiadiazol-1-oxid der Formeln II und IV 1 bis 5 Mol Amin ein.

20 Die neuen Verbindungen haben ein breites und vielseitiges pharmakologisches Wirkungsspektrum und überraschend lange Wirkungsdauer.

Im einzelnen konnten im Tierexperiment folgende Hauptwirkungen nachgewiesen werden:

- 9 -

- 15 -

1. Der Tonus der glatten Muskulatur der Gefäße wird unter der Wirkung der Verbindungen stark vermindert. Diese gefäßspasmolytische Wirkung kann im gesamten Gefäßsystem stattfinden, oder sich mehr oder weniger isoliert in umschriebenen Gefäßgebieten (wie z.B. dem Zentralnervensystem) manifestieren. Die Verbindungen eignen sich daher besonders als Cerebralthérapeutika.
2. Die Verbindungen senken den Blutdruck von normotonen und hypertonen Tieren und können somit als antihypertensive Mittel verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund dieser Eigenschaften zur Prophylaxe der akuten und chronischen ischämischen Herzkrankheit im weitesten Sinne, zur Therapie des Hochdrucks sowie zur Behandlung von cerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Tabletten, Kapseln, Dragees, Pullen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

- 10 -

- 16 -

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei
5 z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfs-
lösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt:

10 Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß-/Sesam-Öl), Alkohole (z.B. Ethylalkohol, Glycerin), Glykole (z.B. Propylenglykol, Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), syn-
15 thetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker, (.B. Roh-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfit-
20 ablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual
25 oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffel-

- 17 -
- 17 -

5 stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht sind, können die Wirkstoffe außer mit den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

10 Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

15 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,05 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,5 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

20 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und der individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. der Art von dessen Formulierung
25 und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle

17.07.57

3309655

- 12 -

- 18 -

der Applikation größerer Mengen kann es empfehlens-
wert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag
zu verteilen. Für die Applikation in der Humanmedizin
ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinn-
gemäß gelten hierbei auch die obigen Ausführungen.

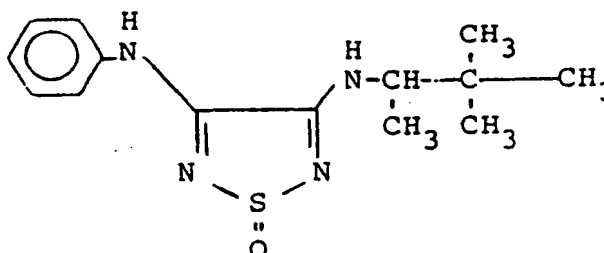
5

17.07.57

- 13 -
- 19 -

Beispiel 1

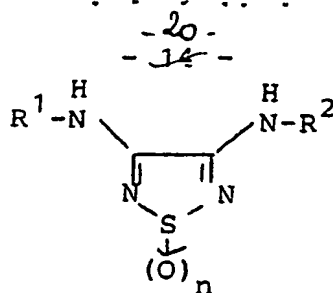
3-Anilino-4-(1,2,2-trimethylpropyl-amino)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid



- 5 1,94 g (0,01 Mol) 3,4-Dimethylthio-1,2,5-thiadiazol-1-oxid und 0,93 g (0,01 Mol) Anilin wurden in 50 ml abs. Ethanol gelöst und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Mischung zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.
- 10 Fp. 172-73°C, Ausbeute 1,75 g (73 %).

- Die bei obigem Ansatz erhaltenen Methylthioverbindung wurde mit 1,52 g (0,015 Mol) 1,2,2-Trimethylpropylamin versetzt und 15 min auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisiert man die entstandene feste Masse
- 15 aus Ethanol um. Fp. 231-33°C, Ausb. 1,45 g (68 %).

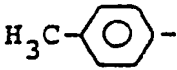
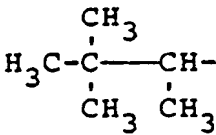
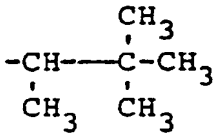
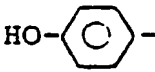

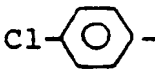
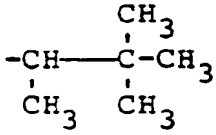
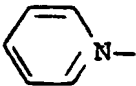
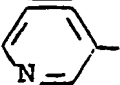

Nach den in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden weiterhin hergestellt:



Beispiel	R ¹	R ²	n	Fp.
2			1	235 °C
3		"	1	210 °C
4		"	1	122 °C [Zers.]
5		"	1	260 °C
6		"	1	198 °C
7		"	1	223 °C
8			1	218 °C

- 15 -

- 21 -

Beispiel	R ¹	R ²	n	Fp.
9		"	1	214 °C
10			1	260 °C
11		"	1	268 °C
12		"	1	285 °C
13			1	231 °C
14		"	1	
15		"	1	
16		"	1	

Le A 22 166

BEST AVAILABLE COPY

- 16 -

- 22 -

Beispiel 17

4-Anilino-3-(1,2,2-trimethylpropylamino)-1,2,5-thiadiazol-
1,1-dioxid

- 5 0,58 g (0,022 Mol) 4-Anilino-3-(1,2,2-trimethylpropyl-
amino)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid werden in 30 ml absolu-
tem Ethanol gelöst und mit 0,82 g (0,004 Mol) 80 %ige
3-Chlorperoxidbenzoesäure 9 h unter Rückfluß erhitzt.
Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung zur Trockne
10 eingengt, der feste Rückstand mit Ether extrahiert und
aus Ethanol umkristallisiert.
Fp. 283-85°C, Ausbeute 0,5 g (81 %).

Nach dem im Beispiel 17 beschriebenen Verfahren wurden
weiterhin hergestellt:

Beispiel 18

- 15 4-(3-Ethoxianilino)-3-(1,2,2-trimethylpropylamino)-
1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid
-

Fp. = 265-67°C.

THIS PAGE BLANK (USPTO)